

54. SUSTAINED RELEASE DRUG COMPOSITION

11: 4-1139 A (43) 6.1.1992 (19) JP
 12: Appl. No. 2-89174 (22) 13.4.1990
 71: NIPPON SODA CO. LTD. (72) SEIICHI TOKI (RA-1)
 51: Int. Cl. A61K47 38, C08B37 08, C08L5 08

PURPOSE: To obtain the subject composition applicable to a wide variety of drugs and having controllable digestibility in body by including a drug in a matrix composed of a chemically crosslinked chitosan derivative soluble in water and organic solvent and acetylating residual amino group.

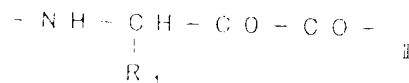
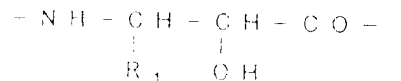
CONSTITUTION: The objective drug composition can be produced by adding a drug to a solution of a chitosan derivative soluble in water and organic solvent (e.g. a hydroxyalkylchitosan derivative having an average molar number of added alkylene oxide of 1 and produced by etherifying chitin and chitosan with an alkylene oxide), adding a crosslinking agent (e.g. dialdehyde or diisocyanate), stirring the obtained mixture, crushing the formed gel, adjusting the particle diameter of the crushed gel, suspending in a solvent such as ethanol and acetylating the product. Since the drug can be included in neutral state or in an organic solvent, a drug susceptible to acid can be used. The digestibility in the body can be controlled by controlling the crosslinking degree and acetylation degree.

54. PRODUCTION OF 3-AMINO-2-OXOFATTY ACID DERIVATIVE

11: 4-1140 (A) (43) 6.1.1992 (19) JP
 12: Appl. No. 2-89174 (22) 13.4.1990
 71: MICROBIAL CHEM. RES. FOUND. (72) TOMIO TAKEUCHI (4)
 51: Int. Cl. C07B41 06, C07C271 18, C07D207 16, C07K1 02, C07K5 06 A61K37 64, B01J31 02

PURPOSE: To produce a physiologically active substance having 3-amino-2-oxocarbonyl group by oxidizing a 3-amino-2-hydroxyfatty acid derivative with an oxidizing agent such as DMSO and, as necessary, eliminating protecting group.

CONSTITUTION: The objective compound having a partial structural formula II can be produced by oxidizing a compound having partial structural formula I (R₁ is saturated or unsaturated hydrocarbon group) and, as necessary, eliminating protecting group. The reaction is preferably carried out under a mild condition not to exert adverse effect to the compound except for the oxidation at α-site. Preferably, DMSO is used as the oxidizing agent and a combination of a weak base and an acid (preferably salt of trifluoroacetic acid and pyridine) is a catalyst. Further, it is preferable to use a carbodiimide, acetic anhydride, oxalyl chloride, etc., in combination with the above compounds. The reaction is carried out at 0-40°C for 0.5-50 hr in DMSO or other solvent.



54. PRODUCTION OF 2,6-DIMETHYLNAPHTHALENE

11: 4-1142 A (43) 6.1.1992 (19) JP
 12: Appl. No. 2-100646 (22) 11.4.1990
 71: TEIJIN LTD. (72) KOJI SUMITANI (4)
 51: Int. Cl. C07C15 24, B01J29 28, C07C2 86, C07C5 27, C07C6 12 C07B61 00

PURPOSE: To separate 2,6-DMN from DMNs by transmethylation-naphthalene at the presence of dimethylnaphthalenes and simultaneously isomerizing DMNs.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-1139

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)1月6日

A 61 K 47/38
C 08 B 37/08
C 08 L 5/08

C 7624-4C
A 7624-4C
LAX 6770-4J

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全3頁)

⑮ 発明の名称 徐放性薬剤組成物

⑯ 特 願 平2-99290

⑰ 出 願 平2(1990)4月17日

⑱ 発 明 者 戸 倉 清 一 北海道札幌市西区八軒五条西4丁目1-13
⑲ 発 明 者 原 田 博 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社
⑳ 発 明 者 木 澤 英 教 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社
㉑ 出 願 人 日本曹達株式会社 東京都千代田区大手町2丁目2番1号
㉒ 代 理 人 弁理士 横山 吉美 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

徐放性薬剤組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体を化学的に架橋して生成するマトリックス中に薬剤を包接させた後、残存するアミノ基をアセチル化することを特徴とする徐放性薬剤組成物。

(2) 水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体がキチン及びキトサンをアルキレンオキシドでエーテル化して得られるヒドロキシアルキルキトサン誘導体である特許請求の範囲第1項記載の薬剤組成物。

本発明の範囲第1項又は第2項記載の薬剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、キチン・キトサン誘導体を使用した薬剤組成物に関し、該薬剤組成物は医薬等広い分野で使用可能である。

(従来の技術)

キチンはそれ自体非常にゆっくりであるが生体内消化性を示すため、キチンを用いた薬剤組成物を製造すれば徐放性薬剤となる可能性がある。しかしキチンは強固な結晶構造のため溶解性が低く成形等の取扱いが難しい。

一方、キトサンを用いた薬剤組成物としてはキトサンの酢酸塩を酸性条件下、架橋剤を用い架橋し薬剤を包接したものが知られているが、キトサンは酸性塩にしないと溶解度が小さいため、耐酸剤を添加して酸性条件下で溶解性を高める必要がある。

本発明者等はキチン・キトサン誘導体を用いた徐放性薬剤を鋭意研究した結果、水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体を用いることにより、種

々の薬剤を包接できること及び該包接したものをアセチル化することにより生体内消化性が発現することを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体を化学的に架橋して生成するマトリックス中に薬剤を包接させた後、残存するアミノ基をアセチル化することを特徴とする徐放性薬剤組成物である。

水及び有機溶媒可溶性キトサン誘導体としてはキチン・キトサンをアルキレンオキシドでエーテル化して得られるアルキレンオキシドの平均付加モル数1以上のヒドロキシアルキルキトサン誘導体が挙げられる。

その中で、ヒドロキシプロピルキトサン（以下、H P C Hと書く。）、ヒドロキシエチルヒドロキシプロピルキトサン、ヒドロキシプロピルヒドロキシエチルキトサンのアルキレンオキシドの平均付加モル数2以上のものが特に好ましい。

マトリックス中に包接する薬剤としてはアントリン等のホルモン剤をはじめ種々の薬剤が使用で

きる。

架橋剤としてはグルタルアルデヒド等のジアルデヒド類をはじめジハロカルボン酸類、ジ(チオ)シアネート類等通常の架橋剤が使用できる。

以下、キトサン誘導体としてH P C Hを例にして本発明を説明する。H P C Hを水等の溶剤に溶解し、この溶液に薬剤を加え混合する。この溶液に架橋剤を加え、0～室温で数時間から数10時間攪拌する。生成したゲルを粉砕し、粒径を調節した後エタノール等の溶剤に懸濁させ、無水酢酸等でアセチル化し、通常の後処理を行い目的の組成物を得る。

H P C Hと薬剤、架橋剤との量比は任意に変更が可能であり、また、アセチル化剤の量を変化させることにより、生体内消化性の速度も調節することができる。

(実施例)

次に実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが本発明は実施例に限定されるものでない。

実施例1

ヒドロキシプロピルキトサン-2 (H P C H-2) 1.5 gを40 mlの脱イオン水に溶解し、これにアントリン-10液(10 mg/2 ml生理食塩水) 2 mlを加え4℃で1時間攪拌した。これにグルタルアルデヒド生理食塩水溶液0.5 mlを加え更に攪拌後4℃で一晩静置する。生成したゲルを80 mlのエタノール中へ入れマイクロディスペンサーで1分間ゲルを粉砕し、粒径を調節した。エタノールで充分洗滌後エタノール80 mlに再懸濁させ、水で冷却しながら無水酢酸0.5 mlを加え1.5時間攪拌しN-アセチル化を行った。60 mlのアセトンを加え遠心分離で沈澱を集め、遠心分離でアセトン洗滌をくり返しアントリンの吸収(266 nm)がなくなるまで続け、次いでエーテル洗滌、風乾粒子

酢酸を用いたアセチル化し、粒子径0.2～0.7 μ mの組成物を得た。

徐放性測定

前記実施例1と2で得た乾燥粉末24 mgを5 mlのAcetate buffer(pH6.2)に懸濁し、37℃でincubateした。(盲検=blank)

一方粉末24 mgを4.85 mlのAcetate buffer(pH6.2)に懸濁し、37℃で卵白リゾチーム水溶液(2.32 $\times 10^4$ unit/ml)を加え恒体の消化反応を開始させ液中に放出されるアントリン量の時間変化を266 nmの吸収で250時間に亘って追跡した。(第1図)

いずれも盲検(未消化)より高いアントリン放出を示している。尚消化反応に用いたリゾチーム量は手筋肉中のリゾチーム量を反映させたものである。

比較例1

実施例1と同様の方法で、中性あるいは有機溶媒中に薬剤をマトリックス中に包接できるため、耐酸性が無く、従来包接することが困難であった薬剤

実施例2

0.5 gのH P C H-2を50 mlの脱イオン水に溶解し、アントリン10 mg/2 ml生理食塩水溶液2 mlを加え実施例1と同条件下で処理、1.0 mlの無水

も使用が可能となっばかりでなく、薬濃度アセチル化度を調節することにより、生体内消化性もコントロールが可能な優れた徐放性薬剤組成物である。

4. 図面の簡単な説明

第1図はアントリン量の放出速度を示したグラフである。

特許出願人 日本曹達株式会社
代 理 人 横 山 吉 英
同 東 海 裕 作

第 1 図

